

## 二・三の抗不整脈剤の心臓の収縮性,伝導速度,不応期および興奮性に対する影響

著者	五十嵐 俊二
号	649
発行年	1970
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18895">http://hdl.handle.net/10097/18895</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      い が ら し                      と し                      じ  
五 十 嵐                      俊                      二

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      6 4 9                      号

学位授与年月日                      昭 和 4 5 年 1 2 月 9 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭 和 3 4 年 3 月  
富山大学薬学部卒業

学 位 論 文 題 目                      Der Einfluß einiger antiarrhythmisch wirksamer Substanzen auf Kontraktilität, Leitungsgeschwindigkeit, Refraktärphase und Erregbarkeit des Herzens.  
( 二 . 三 の 抗 不 整 脈 剤 の 心 臓 の 収 縮 性 , 伝 導 速 度 , 不 応 期 お よ び 興 奮 性 に 対 す る 影 響 )

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員   教 授   橋 本   虎   六   教 授   鈴 木   泰   三

教 授   中   村                      隆

教 授   小   沢                      光

## 論文内容要旨

新しい一連のNaphthoesäureesterの薬理学的研究の結果、3,4,5,6-Tetrahydropyrimidylmethyl-1-äthoxy-2-naphthoat (EPS-2004) が強い抗不整脈作用をもち、その毒性が相対的に少いことを知った。このEPS-2004の抗不整脈作用はChinidinやProcainamidに比較してもはるかに強いものであったが、心臓機能一般に対する作用を明らかにするために特殊な心肺標本を作成し、従来の抗不整脈剤と比較した。

抗不整脈剤が不応期を延長し、興奮性を低下させることについては多く報告されているが、本研究は個々の抗不整脈剤がもつ心筋収縮力抑制作用を比較の基準におき、その他の心臓機能に対する影響を相対的に比較することを目的とした。

実験材料；犬心肺標本，洞結節をつぶし定速（120／分）に駆動。

測定項目とその推定方法；心収縮性 搏出量と右心房圧の変化，房室伝導時間 心耳駆動刺激から心尖の心電図の反応までの時間，心房の絶対不応期 駆動刺激と次に心房が応ずる心耳附加刺激の最小間隔，心室の絶対不応期 心電図上の心室興奮と次の心室の応ずる肺動脈圧附加刺激の最小間隔，房室伝導の機能不応期 心房の刺激間隔を変え，心室の応答間隔を測定して求めた最小値，興奮性 十分な時間をおいて房又は室に加えた附加刺激の応答のある最小値。

心収縮性はChinidinの8mg，Procainamidの16mg，Ajmalin及びEPS-2004の2mgにより明らかに抑制され，用量の増大により更に著明となった。各薬物の収縮性に殆んど影響しない用量，明らかに抑制する用量，更に著明に抑制する用量の三段階において伝導速度，不応期及び興奮性がどのように変化したかは次のごとくにまとめられた。

	Chinidin	Procainamid	Ajmalin	EPS-2004
	4 8 16	8 16 32	1 2 4	1 2 4mg
収縮性の減少効果	- + ++	- + ++	- + ++	- + ++
伝導の遅延効果	- + ++	- + +	- + ++	- + ++
絶対不応期の延長効果（房・室）	- + ++	- + +	- + +	- - +
房室伝導の機能不応期延長効果	- ++ ++	- + ++	- - ++	- + ++
興奮性の低下効果（房・室）	- - -	- - +	- - +	- - +

すなわち、これらの抗不整脈剤の心機能に対する作用の間には殆んど定性的な差は認められず、収縮性の低下、伝導の遅延、不応期の延長、興奮性の低下のごとき抑制効果が平行して観察された。殊にEPS-2004はAjmalinと作用態度のみならずその強度においても類似するものであった。唯、こゝで試験した四つの抗不整脈剤の中、Chinidinは他の三つのものに比して心房及び心室の絶体不応期延長効果においてより著明であり、逆にProcainamid, Ajmalin及びEPS-2004は軽度ながらも心房や心室の興奮性を低下させる作用を示したのに対しChinidinの場合は収縮性が著しく抑えられる用量においても興奮性の低下は認められなかった。他の実験材料や手法によってChinidinも興奮性を低下させることが証明されているけれども相対的にこの作用が弱いといえるであろう。

本研究に先立って行なった犬に誘発した種々の実験的不整脈に対する作用比較の研究においてもChinidinは、例えばOuabainの心室性頻脈に無効である点で特異的であったことを考え併せ、新しい化合物であるEPS-2004の抗不整脈作用はProcainamidやAjmalinと類似しChinidinとはやゝ異なるものであると思う。

## 審 査 結 果 の 要 旨

五十嵐が偶然見出した 3,4,5,6-tetrahydro-pyrimidyl-methyl-ethoxy-2-naphthoate (EPS-2004) の抗不整脈効果を既存のキニジン, プロカインアミド並びにアジュマリンと比較検討した論文である。従来, 抗不整脈剤は経験的な動物実験による効力検定の上で有効であると判定されると臨床応用に直ちに移行するのが常道であった。そのため抗不整脈作用がどのような機序で起るかについて生理的基盤の上に立った研究が不足であった。

五十嵐は東北大学薬理物理室に於て私の指導の下に EPS-2004 を上記代表的な化合物と共に犬の心肺標本を用いて, 心筋収縮力 (右心房圧測定—Competence test), 心房, 心室の興奮性, 房室伝導速度, 不応期 (絶対不応期並びに functional な不応期) に対するこれら薬物の影響を観察し, 実験的な抗不整脈効果を基準にして比較検討した。実験は野心的なものであるが, 種々困難な面がある。その理由は心肺標本をいつも同じ条件の下に作ることがむずかしいこと, 一つ的心肺標本では一つの薬剤しか検討出来ないことによる。

結論的に云えることは EPS-2004 はアジュマリンと抗不整脈効果の上でも心筋興奮性抑制の上でも類似性がある。房室伝導及び functional な不応期は何れの薬物も著明に延長する。キニジンでは, 心房, 心室の興奮性の抑制は抗不整脈効果のある用量では観察されなかった。

以上の結果は抗不整脈効果の用量を考慮に入れずに行なわれた研究に比較して抗不整脈作用の理解に寄与することが大である。

よって学位授与に値する研究と審査する。